



Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania preparatu „Detramax” u kobiet z obrzękami podczas ciąży

Recommendations of the Polish Gynecological Society expert panel
on the use of Detramax in pregnancy

Stanowisko Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w zakresie stosowania preparatu „Detramax” u kobiet z obrzękami podczas ciąży.

Zespół Ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w składzie:

- **prof. dr hab. Agata Karowicz-Bilińska** (Łódź)
- **prof. dr hab. Ewa Nowak-Markwitz** (Poznań)
- **prof. dr hab. Przemysław Oszukowski** (Łódź)
- **prof. dr hab. Stefan Sajdak** (Poznań)
- **prof. dr hab. Marek Spaczyński** (Poznań)

na posiedzeniu dnia 29 października 2015 roku szczegółowo przeanalizował dostępną literaturę przedmiotu poświęconą stosowaniu preparatu „Detramax” w przypadku obrzęków podczas ciąży.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na w/w temat na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Wstęp

Często spotykanym zjawiskiem u kobiet ciężarnych, szczególnie w III trymestrze ciąży, jest występowanie obrzęków w obrębie kończyn dolnych. Nasilenie obrzęków zwiększa się w godzinach wieczornych, po całodziennym wysiłku, pracy w pozycji stojącej lub siedzącej. Brak ustępowania obrzęków po wypoczynku nocnym kwalifikuje pacjentkę do diagnostyki ich przyczyn i podjęcia leczenia. Podczas ciąży do przyczyn pojawiania się obrzęków zalicza się fizjologicznie zwiększoną objętość krwi krążącej, utrudniony odpływ krwi i limfy spowodowany uciskiem powiększonej macicy na duże naczynia żyłne w obrębie miednicy, zwiększone zatrzymywanie wody w organizmie zależne od zaburzeń elektrolitowych, wysokich stężeń hormonów sterydowych oraz obniżonego stężenia albumin we krwi. Obrzęki mogą nasilać się pod wpływem podwyższonej temperatury zewnętrznej. Powszechny brak aktywności fizycznej podczas ciąży, powodujący brak aktywacji pompy mięśniowej usprawniającej przepływ krwi i limfy w kierunku dosercowym również sprzyja pojawianiu się i utrzymywaniu obrzęków [1].

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG w zakresie stosowania preparatu „Detramax” u kobiet z obrzękami podczas ciąży.

Kompleksowa terapia przeciwobrzękowa obejmuje: utrzymywanie prawidłowej masy ciała podczas ciąży, właściwą dietę, aktywność fizyczną, fizjoterapię (manualny drenaż limfatyczny, kompresjoterapię, terapię złożeniową, *kinezjotaping* – plastrowanie) oraz stosowanie suplementów diety działających na naczynia krwionośne [2]. Utrudnienie przepływu krwi żyłnej w kierunku dosercowym spowodowane mechanicznym uciskiem na wiotką ścianę naczyń żylnych może być niwelowane przez poprawę tonusu ściany naczyń oraz zmniejszenie jego przepuszczalności [3].

Do najczęściej stosowanych związków w terapii obrzęków należą flawonoidy – związki z grupy polifenoli. Polifenole roślinne są związkami bogatymi w grupy fenolowe, charakteryzują się wysokim powinowactwem do związków białkowych [4]. Tworzą wiązania mostkami wodorowymi z grupami sulfhydrylowymi białek ścian naczyń, a powstająca w ten sposób sieć wiązań krzyżowych spajająca przepuszczalne i rozluźnione struktury kolagenowe zależna jest od zawartości związków polifenolowych w organizmie. W ten sposób dochodzi do mechanicznego uszczelnienia ścian naczyń kapilarnych [5,6].

Diosmina

Diosmina jest organicznym związkiem chemicznym pochodzenia roślinnego, należącym do flawonoidów, obecnie uzyskiwanym również syntetycznie. Zwiększa ona napięcie ścian naczyń żylnych przez wzrost kurczliwości komórek mięśni gładkich pod wpływem jonów wapnia. Działa przeciwoobrzękowo przez poprawę przepływu limfy dzięki pobudzeniu perystaltyki naczyń chłonnych. Uszczelnienie śródbłonna naczyń zachodzi dzięki hamowaniu aktywności hialuronidazy i elastazy będących enzymami proteolitycznymi [7]. Daje to wzrost elastyczności naczyń, wpływa na obniżenie przepuszczalności naczyń włosowatych, nasila działanie przeciwobrzękowe oraz przeciwkrwotoczne.

Dodatkowym elementem jest działanie przeciwzapalne diosmin polegające na aktywności niwelującej działanie wolnych rodników [8]. Ważnym efektem końcowym jest zmniejszenie zastoju żylnego w naczyniach dystalnych oraz obrzęku tkanek miękkich. Podana doustnie, dzięki obecności flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym przechodzi w diosmetynę, której stężenie osiąga wartości maksymalne po 5 godzinach, a okres półtrwania wynosi do 40 godzin [9].

Bezpieczeństwo stosowania diosminy

Jak dotąd w dostępnej literaturze nie znaleziono opisu działań niepożądanych diosminy stosowanej w formie suplementu diety. Opisywane są jednak przypadki wystąpienia reakcji alergicznej na ten związek. Dawki określone jako bezpieczne w badaniach na zwierzętach wynoszą od 5 do 10 g/kg masy ciała. Według danych EMA z 2015 roku *periodic safety update reports* potwierdza bezpieczeństwo dla diosminy (PSUSA/00001106/202501).

Badania kliniczne w zastosowaniu diosminy w przypadku żylaków odbytu w ciąży również nie wykazały ryzyka dla matki i płodu [9, 10, 11, 12].

Hesperydyna

Hesperydyna jest flawonoidem pochodzenia naturalnego charakteryzującym się silnym działaniem przeciwzapalnym na drodze hamowania syntezy prostanoidów. Ma ona również silne działanie antyoksydacyjne. Mikronizowana postać hesperydyny wpływa na mikrokrążenie przez działanie przeciwzapalne polegające głównie na hamowaniu COX-2 oraz zmniejszaniu przepuszczalności naczyń włosowatych – oporność kapilarną – zwiększając opory w naczyniach włosowatych i obniżając ich przepuszczalność, stymuluje odpływ chłonki oraz proliferację naczyń limfatycznych. Działa przeciwzapalnie obniżając aktywność wolnorodnikową, hamuje aktywność elastazy i hialuronidazy, zmniejsza lepkość krwi oraz zwiększa prędkość przepływu erytrocytów. Wpływ na makrokrążenie polega na wzroście napięcia ścian naczyń żylnych przez wzrost aktywności noradrenergicznej w komórkach mięśni gładkich, a tym samym zwiększenie napięcia ściany naczyń żylnych. Ma też działanie ochronne na komórki śródbłonna naczyń żylnych dzięki hamowaniu mediatorów stanu zapalnego. Powoduje hamowanie adhezji leukocytów na powierzchni zastawek, co przeciwdziała przepływowi zwrotnemu poprzez ochronę czynności zastawek żylnych [13, 14].

Bezpieczeństwo zastosowania hesperydyny

Brak jest w dostępnej literaturze danych na temat toksycznego działania hesperydyny. Według danych EMA z 2015 roku *periodic safety update reports* potwierdza bezpieczeństwo dla diosminy z hesperydyną (PSUSA/00001107/202501). Nie odnotowano żadnych ubocznych reakcji podczas stosowania preparatu zawierającego hesperydynę u kobiet w ciąży [15, 16, 17].

Procyjanidyny

(ekstrakt z pestek winorośli właściwej GSE)

Procyjanidyny są związkami o budowie oligomerycznej lub polimerami zawierającymi zmienną liczbę jednostek flawonolu. Najczęściej spotykane procyjanidyny to procyjanidyna B2, B3 i C1.

Procyjanidyny pozyskiwane są najczęściej z pestek winogron winorośli właściwej – GSE oraz kory sosny śródziemnomorskiej, z owocu aronii, żurawiny, zielonej herbaty. Wykazano, że najlepszym źródłem tego związku są pestki winogron.

Proantocyjanidyny są bezbarwną substancją, która pod wpływem kwasów mineralnych tworzy barwne antocyjanidyny. Mają silne działanie antyutleniające [głównie w postaci trimerów], działając ochronnie na śródbłonek naczyń, przeciwzapalnie oraz obniżając oksydację lipidów.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG w zakresie stosowania preparatu „Detramax” u kobiet z obrzękami podczas ciąży.

Procyjanidyny z pestek winogron wykazują zdolność blokowania kolagenazy, elastazy, hialuronidazy, beta-glukuronidazy działających litycznie na kolagen. Mają również działanie przeciwaagregacyjne na płytki krwi, obniżając krzepliwość krwi. Poprawiają przepływ krwi i chłonki w mikrokrażeniu, wspomagają zapobieganie obrzękom nóg i chorobie żylakowej [18, 19].

Bezpieczeństwo stosowania wyciągu z pestek winogron

W badaniach laboratoryjnych nie stwierdzono działania mutagennego, teratogennego procyjanidyny B2 ani uczuleń na ten związek. Jednakże podanie tego związku podskórnie w dawce powyżej 200g/kg masy ciała może mieć działanie letalne, co stwierdzono w badaniach na zwierzętach. Dawka poniżej 1500 mg/kg masy ciała u kobiet nie potwierdzała toksyczności przewlekłej. Badanie krwi u zdrowych ludzi tylko z podwyższonym LDL-C, którzy przez 12 tygodni otrzymywali do 400 mg na dobę ekstraktu z pestek winogron, nie wykazywało toksyczności tej substancji. Nieznane są przeciwwskazania do stosowania procyjanidyny podczas ciąży i laktacji [4, 10, 18, 19].

Ekstrakt z liści winogron

Ekstrakt z winorośli właściwej zawiera flawonoidy, garbniki, związki wapnia i potasu oraz kwasy owocowe. Dzięki ich obecności wykazuje działanie przeciwutleniające, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne oraz przeciwhistaminowe. Ekstrakty z liści winorośli właściwej stabilizują elastynę oraz kolagen wpływając w ten sposób na poprawę elastyczności i spadek przepuszczalności ścian naczyń krwionośnych, ułatwiają gojenie ran oraz chronią przed działaniem promieniowania UV dzięki swoim właściwościom antyutleniającym [4, 10, 11, 20, 21].

Preparat Detramax

Detramax to preparat złożony poprawiający mikrokrażenie żyłne przez zapewnienie właściwej produkcji kolagenu oraz poprawę napięcia ścian naczyń i zmniejszenie ich przepuszczalności. Zawiera mikronizowaną frakcję flawonoidową diosminy i hesperydyny, ekstrakty z winorośli właściwej i pestek winogron oraz witaminę C. Substancje aktywne zostały połączone w jednym preparacie celem bardziej wszechstronnego i efektywnego działania poszczególnych składników.

Skład preparatu

Tabletka zawiera: mikronizowaną frakcję flawonoidową diosminy z hesperydyną w proporcjach 90:10, ekstrakt z liści winorośli właściwej, ekstrakt z pestek winogron standaryzowany na 95% procyjanidyny oraz witaminę C.

Tabela I. Zawartość substancji czynnych w 2 tabletkach preparatu Detramax przedstawiono w tabeli.

Składnik	Zawartość w dziennej dawce (2 tabletki)	% RDA *
Mikronizowana frakcja flawonoidowa ogólnie	445,0 mg	**
– diosmina	400,5 mg	**
– hesperydyna	44,5 mg	**
Ekstrakt z liści winorośli właściwej	168,0 mg	**
Ekstrakt z pestek winogron ogólnie	158,0 mg	**
– procyjanidyny	150,1 mg	**
Witamina C	80,0 mg	100

* RDA – zalecane dzienne spożycie

** brak ustalonej normy zalecanego dziennego spożycia i referencyjnych wartości spożycia

Zawartość substancji czynnych w 2 tabletkach preparatu Detramax przedstawiono w tabeli I.

Zalecane jest stosowanie preparatu Detramax jako suplementu diety w dawce 2 tabletek dziennie u kobiet ciężarnych z obrzękami kończyn dolnych w II i III trymestrze ciąży.

Stanowisko przedstawia stan wiedzy na temat suplementacji za pomocą preparatu „Detramax” na dzień przeprowadzenia analizy. Zespół ekspertów zastrzega sobie prawo do aktualizacji niniejszego stanowiska w przypadku pojawienia się nowych istotnych doniesień naukowych.

Stanowisko Zespołu Ekspertów PTG w zakresie stosowania preparatu „Detramax” u kobiet z obrzękami podczas ciąży.

Piśmiennictwo

1. Karowicz-Bilińska A, Kowalska-Koprek U, Sikora-Szubert A. Ocena stężenia wybranych parametrów biochemicznych u ciężarnych z idiopatycznymi obrzękami kończyn dolnych – doniesienie wstępne. *Ginekol Pol.* 2012, 83, 660-664.
2. Cataldo Oportus S, de Paiva Rodrigues I, de Fátima Guerreiro Godoy M. Lymph Drainage in Pregnant Women. *Nurs Res Pract.* 2013, 2013, 364582.
3. Kerchner K, Fleischer A, Yosipovitch G. Lower extremity lymphedema Update: Pathophysiology, diagnosis, and treatment guidelines. *J Am Academy Dermatol.* 2008, 59, 324-331.
4. Kanti Bhooshan P, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009, 2, 270-278.
5. Khushwant S, Bhullar HP, Vasantha Rupasinghe. Polyphenols: Multipotent Therapeutic Agents in Neurodegenerative Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2013, 6, 891-898.
6. Rong Tsao. *Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols Nutrients.* 2010, 2, 1231-1246.
7. Savineau JP, Marthan R. Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca²⁺ of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. *Br J Pharmacol.* 1994, 111, 978-980.
8. Tanrikulu Y, Şahin M, Kismet KI, [et al.]. The protective effect of diosmin on hepatic ischemia reperfusion injury: an experimental study. *Bosn J Basic Med Sci.* 2013, 13, 218-224.
9. Buckshee K, Takkar D, Aggarwal N. Micronized flavonoid therapy in internal hemorrhoids of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 1997, 57, 145-115.
10. Alcaraz M, Armero D, Martínez-Beneyto Y, [et al.]. Chemical genoprotection: reducing biological damage to as low as reasonably achievable levels. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011, 40, 310-314.
11. Nagasundaram N, Hailong Zhu, Jiming L, [et al.]. Analysing the Effect of Mutation on Protein Function and Discovering Potential Inhibitors of CDK4: Molecular Modeling and Dynamics Studies. *PLoS One.* 2015, 10, e0133969.
12. Raffetto JD, Khalil RA. Ca²⁺-Dependent Contraction by the Saponoside Escin in Rat Vena Cava. Implications in Venotonic Treatment of Varicose Veins. *J Vasc Surg.* 2011, 54, 489-496.
13. Alam P, Alam A, Anwer K, [et al.]. Quantitative estimation of hesperidin by HPTLC in different varieties of citrus peels. *Asian Pac J Trop Biomed.* 2014, 4, 262-266.
14. Lipson SM, Ozen FS, Louis S, [et al.]. Comparison of -glucosyl hesperidin of citrus fruits and epigallocatechin gallate of green tea on the Loss of Rotavirus. *Infectivity in Cell Culture Front Microbiol.* 2015, 6, 359-341.
15. Al-Jedai AH, Balhareth SS, Algain RA. Assessment of foetal risk associated with 93 non-US-FDA approved medications during pregnancy. *Saudi Pharm J.* 2012, 20, 287-299.
16. Maiti K, Mukherjee K, Murugan V, [et al.]. Exploring the Effect of Hesperetin-HSPC Complex—A Novel Drug Delivery System on the In Vitro Release, Therapeutic Efficacy and Pharmacokinetics. *Pharm Sci Tech.* 2009, 10, 943-950.
17. Chahar MK, Sharma N, Dobhal MP, [et al.]. Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacogn Rev.* 2011, 5, 1-12.
18. Wen W, Lu J, Zhang G, [et al.]. Grape seed extract (GSE) inhibits angiogenesis via suppressing VEGFR signaling pathway. *Cancer Prev Res.* 2008, 1, 554-561.
19. Ching-Yu Y, Ming-Feng H, Zhi-Wen Y, [et al.]. Concentration effects of grape seed extracts in anti-oral cancer cells involving differential apoptosis, oxidative stress, and DNA damage. *BMC Complement Altern Med.* 2015, 15, 94.
20. Flamini R, Mattivi F, De Rosso M. Advanced Knowledge of Three Important Classes of Grape Phenolics: Anthocyanins, Stilbenes and Flavonols. *Int J Mol Sci.* 2013, 14, 19651-19669.
21. Teixeira A, Baenas N, Dominguez-Perles R. Natural Bioactive Compounds from Winery By-Products as Health Promoters: A Review. *Int J Mol Sci.* 2014, 15, 15638-15678.

KOMUNIKAT



Upzejmie informuję, że

Walne Zgromadzenie Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego

odbędzie się w dniu

20 stycznia 2016
Warszawa

o godz. 9.00

hotel Victoria

Warszawa, ul. Królewska 11

Prezes
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego**Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś**